БЕЛЕШКЕ СА ПРЕДАВАЊА НА СУПСПЕЦИЈАЛИЗАЦИЈИ

КЛИНИЧКЕ ФАРМАКОЛОГИЈЕ

проф. др Слободан Јанковић

КЛИНИЧКА ФАРМАКОДИНАМИКА

Закон активних маса и интеракција лек-рецептор

Када лек (лиганд) дође у контакт са рецептором у одговарајућој концентрацији, долази до њиховог међусобног везивања и формирања комплекса лек-рецептор. Овај комплекс представља динамичку структуру која може да се разлаже, при чему се успоставља равнотежа између стварања и разградње комплекса. Управо овај комплекс је одговоран за изазивање фармаколошког одговора у организму.

У клиничкој пракси примењује се принцип постепеног дозирања – терапија се започиње малим дозама које се затим постепено повећавају до постизања одговарајуће концентрације лека. Циљ је достићи концентрацију која ће довести до жељеног терапијског одговора. Теоретски, максималан ефекат се постиже када су сви расположиви рецептори заузети. Међутим, у пракси постоји интересантан феномен резервних рецептора – често је довољно да буде ангажовано око 80% рецептора да би се постигао 100% терапијског ефекта. Преосталих 20% представљају резервне рецепторе који нису присутни код свих лекова, али када постоје, омогућавају постизање пуног ефекта без потпуног засићења рецепторског система.

🎓 Objašnjenje za studente – Zakon aktivnih masa i rezervni receptori

> *Zamislite receptor kao bravu, a lek kao ključ. Kada imate dovoljno ključeva (lekova) i dovoljno brava (receptora), možete otvoriti cela vrata (postići terapijski efekat). Zanimljivo je da ne morate otvoriti sve brave – ako otvorite ~80% njih, vrata se otvaraju podjednako široko. Ostatak od 20% "rezervnih" receptora deluje kao sigurnosna mreža. Ovo objašnjava zašto povećanje doze iznad određene tačke ne poboljšava efekat, ali povećava toksičnost.*

💡 Klinički biser: Postepeno titrovanje doze nije samo akademski princip – kod lekova poput beta-blokatora i ACE inhibitora, naglo povećanje doze može dovesti do hipotenzije i šoka.

Hilova jednaèina i odnos doza-efekat

Математичко моделовање односа између концентрације лека и фармаколошког одговора заснива се на Хиловој једначини, концепту који је први пут развијен кроз експерименте са гасовима и металима. Овај модел графички приказује зависност између концентрације лиганда (на X оси) и нивоа одговора, односно концентрације формираног комплекса (на Y оси).

Карактеристична сигмоидна кривуља показује да са повећањем концентрације лиганда расте и концентрација комплекса, али не линеарно. Кривуља најпре споро расте, затим убрзава, па успорава и коначно достиже плато који представља максималан одговор (Emax). Након достизања овог платоа, даље повећање концентрације не доводи до појачања ефекта. У клиничком контексту, ово значи да након постизања максималног терапијског ефекта, даље повећање дозе не доноси додатну корист, већ само повећава ризик од токсичних реакција. Хилова једначина, иако стара више од једног века, и даље представља златни стандард у фармакологији за разумевање и предвиђање односа између дозе и ефекта.

Хиловаједначина се математички записује као:

$$E = (E_{max} \times C^n) / (EC_{50}^n + C^n)$$

где је E постигнути ефекат, Emax максимални ефекат, C концентрација лека, EC_{50} концентрација при којој се постиже 50% максималног ефекта, а n Хилов коефицијент (степен стрмости кривуље).

📘 Objašnjenje za studente – Hilova jednaèina

EC_{50} je "zlatni parametar" – koncentracija leka koja postiže polovinu maksimalnog efekta. Manji EC_{50} znači da lek deluje na nižim koncentracijama, tj. da je potentniji. Na primer, ako lek A ima EC_{50} = 1 ng/mL, a lek B ima EC_{50} = 100 ng/mL, lek A je 100 puta potentniji. Hillov koeficijent (n) opisuje strmost krive: n > 1 znači da mala promena doze dovodi do drastične promene efekta (visok rizik!), što je tipično za digoksin i aminoglikozide.

Konstanta disocijacije i afinitet

Константа дисоцијације (Kd) је кључни параметар који изражава колико лако или тешко долази до разлагања комплекса лек-

рецептор. Ова вредност директно одражава афинитет лека према рецептору – нижа константа дисоцијације указује на већи афинитет и стабилнији комплекс.

Историјски посматрано, проучавање рецептора започело је у 18. и 19. веку када су адренергички рецептори (алфа и бета) први пут функционално дефинисани на изолованим органима. Савремена фармакологија користи напредне технике као што су радиоактивни или флуоресцентни лиганди који омогућавају прецизно праћење везивања за рецепторе, укључујући и оне који утичу на експресију гена.

Objašnjenje za studente – Kd i afinitet

> *Kd se izražava u molarnim jedinicama (mol/L). Lek sa Kd = 1 nM ima visok afinitet (čvrsto se "drži" receptora), dok lek sa Kd = 1 mM ima nizak afinitet. Važno: visok afinitet ≠ visoka selektivnost! Lek može čvrsto da se veže za više vrsta receptora istovremeno, što može dovesti do neželjenih efekata.*

Agonisti, antagonisti i inverzni agonisti

На основу деловања лека и његове константе дисоцијације могуће је одредити не само врсту рецептора већ и тип фармаколошке активности:

- Агонисти – везују се за рецептор и активирају га, изазивајући исти ефекат као и ендогени лиганд (нпр. салбутамол на β_2-адренергичким рецепторима).
- Антагонисти – везују се за рецептор, али га не активирају; блокирају дејство агониста (нпр. атенолол блокира β_1-рецепторе).
- Парцијални агонисти – активирају рецептор, али са мањим максималним ефектом него пуни агониста (нпр. буспирон на серотонинским рецепторима).
- Инверзни агонисти – везују се за рецептор и изазивају супротан ефекат у односу на природне агонисте (нпр. бета карболини и рецептори за гама-аминобутерну киселину).

Проучавање рецепторског везивања довело је и до концепта „repurposing"-а лекова, односно промене терапијске намене. Постоје бројни примери: неуспешни покушаји укључују коришћење хлорокина или ивермектина у лечењу COVID-19, где клиничка ефикасност није потврђена. С друге стране, позитивни примери обухватају валпроат (примарно антиконвулзив, данас и стабилизатор расположења) и карбамазепин (антиепилептик ефикасан у тригеминалној неуралгији).

Objašnjenje za studente – Inverzni agonisti

Neki receptori su bazalno aktivni čak i bez vezivanja liganda. Inverzni agonista se veže za receptor i SMANJUJE tu bazalnu aktivnost ispod normalnog nivoa. Klasičan primer su neki antihistaminici (npr. feksofenadin) koji ne samo da blokiraju histamin već i "gase" spontanu aktivnost H1 receptora. Ovo objašnjava zašto su efikasniji od čistih antagonista u alergijskim stanjima.

Šildova regresija i antagonizam

За проучавање антагониста користи се Шилдова регресија (Schild regression). Овај модел описује реверзибилно везивање антагониста за рецепторе и омогућава прецизно одређивање параметра pA_2, који представља негативни логаритам концентрације антагониста која помера криву агониста за фактор 2. Класичан пример је празосин, лек који се реверзибилно везује за алфа$_1$-адренергичке рецепторе и служи као референтни модел у проучавању компетитивног антагонизма.

Objašnjenje za studente – Šildova regresija

Zamislite da imate takmičenje između leka (agoniste) i blokera (antagoniste) za isti receptor. Šildova regresija meri koliko je bloker jak: ako je pA_2 visok (npr. 9), bloker je izuzetno moćan i već u nano-molarnim koncentracijama "potiskuje" agoniste. Klinički primer: prazosin ($pA_2 \approx 9$ za α1 receptore) se koristi u hipertenziji jer efikasno blokira vazokonstrikciju izazvanu noradrenalinom.

Ključne reference

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed. Elsevier; 2020. Poglavlja 2–4.

Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. McGraw-Hill; 2021. Poglavlje 2.

Hill AV. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. J Physiol. 1910;40:iv–vii.

Schild HO. pA, a new scale for the measurement of drug antagonism. Br J Pharmacol. 1947;2(3):189–206.

Ruffolo RR Jr. Review important concepts of receptor theory. J Auton Pharmacol. 1982;2(4):277–295.

ТЕРАПИЈСКИ МОНИТОРИНГ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И ПРИМЕНА У ПРАКСИ

Основни принципи терапијског мониторинга

Терапијски мониторинг (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) представља есенцијални алат у савременој клиничкој пракси који омогућава процену да ли је циљно ткиво било изложено довољној концентрацији лека током адекватног временског периода. Примарни циљ терапијског мониторинга није само мерење концентрације лека у крви, већ процена његове стварне концентрације у циљном ткиву, где лек испољава своје терапијско дејство.

Идеалан приступ би подразумевао директно мерење концентрације лека у самом ткиву. За ову сврху постоје микродијализне методе које омогућавају прецизно праћење концентрације у ткиву, али су оне скупе, споре, технички захтевне и спроводе се само у специфичним случајевима. Због ових ограничења, у рутинској клиничкој пракси се уместо директног мерења у ткиву користи мерење концентрације у серуму или крвној плазми.

Овај приступ заснива се на фундаменталној претпоставци да постоји пропорционална зависност између концентрације лека у серуму и његове концентрације у ткиву. Изложеност ткива леку дефинише се комбинацијом два параметра: висине концентрације и дужине трајања изложености. Ова два параметра заједно се математички изражавају као површина испод криве концентрације у функцији времена (AUC – area under the curve), која представља најпрецизнији показатељ укупне изложености организма леку.

□ Objašnjenje za studente – Šta je AUC i zašto je važan?

> *AUC (površina ispod krive) je poput "ukupne doze" koju je tkivo primilo tokom vremena. Zamislite grafikon: na x-osi je vreme, a na y-osi koncentracija leka u krvi. AUC je površina tog grafika. Veći AUC = veća izloženost tkiva leku. Za antibiotike kao što je vankomicin, cilj je da AUC bude u tačno određenom opsegu – premalo znači neuspešno lečenje, previše znači toksičnost za bubrege i uvo.*
>
> **□ Klinički biser: AUC/MIC odnos je ključan za antibiotike zavisne od koncentracije (fluorohinoloni, aminoglikozidi): cilj je AUC/MIC > 400 za gram-negativne bakterije.**

Klinička primena: slučaj vankomicina

Ванкомицин служи као одличан пример савременог приступа терапијском мониторингу. Према актуелним смерницама (ASHP/IDSA/SIDP 2020), циљана вредност AUC за ванкомицин креће се између 400 и 600 μg/mL × h. Савремени приступ дозирању ванкомицина значајно се разликује од раније праксе – прошло је време када је било довољно измерити само минималну (праговну) концентрацију лека у крви. Данас је неопходно тачно израчунати

укупну изложеност током целог дозног интервала, узимајући у обзир динамику кретања концентрације.

Критичан аспект терапијског мониторинга је тачно одређивање времена узимања узорка крви, као и процена да ли пацијент има стабилну елиминацију лека унутар дозног интервала. Праћење изложености врши се тек након достизања равнотежног стања – стања у коме концентрација лека осцилира око стабилне вредности, без даљег прогресивног пораста или опадања. Равнотежно стање се типично постиже након 4 до 5 дозних интервала.

За ванкомицин, чије је просечно време полуелиминације приближно 6–12 сати (продужено при бубрежној инсуфицијенцији), равнотежно стање се достиже накнон 24–48 сати континуиране терапије код пацијената са нормалном функцијом бубрега. Важан фармакокинетички принцип је да је елиминација лека пропорционална концентрацији – виша концентрација узрокује бржу елиминацију (линеарна кинетика, v. доле).

Objašnjenje za studente – Zašto čekati ravnotežno stanje?

> *Ravnotežno stanje (steady state) nastaje kada je količina leka koja se unosi jednaka količini koja se eliminiše. Tek tada je moguće pouzdano izmeriti AUC. Ako izmerimo koncentraciju pre ravnotežnog stanja, vidimo lažno nisku ili visoku vrednost. Kod vankomicina, ovo znači: nemojte meriti koncentraciju prvog dana terapije – pričekajte!*
>
> **Klinički biser: Pri izboru inicijalnih doza vankomicina koristi se forumla: dnevna doza (mg) = 15–20 mg/kg × TT × broj doza/dan, uz korekciju za klirens kreatinina (Cockcroft-Gaultova formula).**

Linearna i saturationa kinetika

Описани принципи важе за већину лекова који показују линеарну (кинетику првог реда), што обухвата приближно 99% свих лекова у клиничкој употреби. Код лекова са линеарном кинетиком, количина лека која се елиминише у дозном интервалу једнака је количини која се примењује – нема акумулације при стабилном режиму дозирања.

Међутим, постоји мања група лекова која показује сатурациону кинетику (кинетика нултог реда или Михаелис-Ментенова кинетика). Код ових лекова, при већим дозама долази до засићења ензимских система одговорних за метаболизам, што резултира непотпуном елиминацијом и акумулацијом лека у организму. Брзина елиминације постаје константна (нпр. 500 mg/дан) без обзира на концентрацију, па мала промена дозе може довести до диспропорционалног пораста концентрације.

🎓 Objašnjenje za studente – Linearna vs. saturationa kinetika

> *Zamislite odvod u sudoperi. Linearna kinetika: što je više vode (leka), brže otiče – nivo nikada ne raste beskonačno. Saturationa kinetika: odvod je zatvoren i može propustiti samo određenu količinu vode po satu bez obzira na nivo. Čak i mala dodatna doza fenitoina (primer saturacione kinetike) može dovesti do toksičnih koncentracija! Ovo je razlog zašto su lekovi sa saturacionom kinetikom klinički opasni.*

Fluoksetin kao primer saturacione kinetike

Флуоксетин (Prozac) је антидепресив из групе селективних инхибитора реузимања серотонина (SSRI) који илуструје проблематику сатурационе кинетике. Након администрације стандардне дозе од 20 mg дневно, после 4–6 недеља континуиране терапије долази до значајне акумулације матичног лека и његовог активног метаболита норфлуоксетина. Норфлуоксетин има период полуживота 4–16 дана, а комбинација оба једињења резултира ефективним периодом полуживота преко 1–2 недеље. Управо због ових тешкоћа, у клиничкој пракси се преферирају лекови са линеарном кинетиком и предвидивим фармакокинетичким профилом. Фенитоин представља класичан клинички пример лека са сатурационом кинетиком и изузетно уском терапијском ширином (терапијска концентрација: 10–20 mg/L).

> **💎 Klinički biser: Zbog dugog poluživota fluoksetina, potrebno je sačekati 5 nedelja od prestanka primene pre uvođenja MAO inhibitora, kako bi se izbegao serotoninergički sindrom.**

Farmakokinetički parametri i njihov klinički znaèaj

Klirens

Клиренс (Cl) представља запремину плазме која се потпуно очисти од лека у јединици времена (нпр. L/h или mL/min). Укупни клиренс је збир доприноса свих органа: $Cl = Cl_H$ (хепатички) + Cl_R (ренални) + $Cl_{Остало}$. Овај параметар одређује потребну дозу за одржавање циљне концентрације у стационарном стању: дневна доза = Cl × Css (циљна средња концентрација). Клиренс се смањује при бубрежној и хепатичкој инсуфицијенцији, захтевајући прилагођавање дозе.

Volumen distribucije

Волумен дистрибуције (Vd) дефинише се као виртуелна запремина у којој би се лек морао распоредити да би постигао концентрацију идентичну оној у плазми, под претпоставком хомогене дистрибуције. Важно је разумети да је ово виртуелна, а не стварна

анатомска вредност – вредности изнад 42 L (просечна телесна запремина) указују на значајну акумулацију у ткивима.

Примери: Аминогликозиди имају Vd ≈ 0,25 L/kg (~15–18 L за 70 kg), указујући на претежну дистрибуцију у екстрацелуларној течности. Антидепресиви попут амитриптилина имају Vd > 1000 L, указујући на екстензивну акумулацију у ткивима. Ово је кључно у клиничком раду: хемодијализа је неефикасна за лекове са великим Vd јер је само мали удео лека у крви.

□ Objašnjenje za studente – Volumen distribucije i dijalize

> *Zašto je dijaliza nekorisna kod predoziranja tricikličnim antidepresivima? Jer je Vd amitriptilina > 1000 L! Čak 99,9% leka se nalazi u tkivima, a samo 0,1% u krvi. Dijalizom možete ukloniti samo deo koji cirkuliše u krvi – a to je zanemarljiva količina. Nasuprot tome, metanol i etilen-glikol imaju mali Vd (~0,6 L/kg) i dobro se uklanjaju dijalizom.*

Vezivanje za plazma-proteine

У оквиру терапијског мониторинга мери се слободна, фармаколошки активна концентрација лека. Наиме, део администрираног лека везује се за плазма-протеине (претежно албумин за кисело-неутралне лекове, α_1-кисели гликопротеин за базне лекове), и овај везани удео је фармаколошки инактиван – представља депо из кога се лек постепено ослобађа. Само слободна фракција пролази биолошке баријере и ступа у интеракцију са рецепторима.

Клинички значај: код хипоалбуминемије (нпр. цироза, нефротски синдром) повећава се слободна фракција јако везаних лекова (нпр. фенитоин). Мерена укупна концентрација може бити лажно ниска, а слободна (активна) концентрација у ствари нормална или токсична – важно је мерити или израчунават концентрацију слободног лека.

> **□ Klinički biser: Za fenitoin: koncentracija slobodnog leka = izmerena koncentracija / (0,9 × albumin/4,4 + 0,1). Ovo je posebno važno kod pacijenata na hemodijalizi ili sa teškom hipoalbuminemijom.**

Farmakokinetički modeli

Model sa jednim odeljkom

У најједноставнијем, моделу са једним одељком, организам се посматра као јединствена хомогена целина у којој лек пролази кроз процесе апсорпције и елиминације. Концентрација у времену t описује се формулом $C(t) = C_0 \times e^{-kt}$, где је k константа елиминације, а C_0 почетна концентрација. Овај модел добро описује

понашање хидрофилних лекова са малим Vd (нпр. аминогликозиди).

Model sa više odeljaka

Модели са два или више одељака пружају реалистичнију представу фармакокинетичког понашања лекова. У моделу са два одељка, лек се прво брзо распоређује у централни одељак (крв, добро перфундована ткива), а затим постепено прелази у периферне одељке (мишићно ткиво, масно ткиво, органи). На криви концентрације у времену то се уочава као бифазична крива: брза α-фаза (дистрибуција) и спорија β-фаза (елиминација). Ови модели укључују и биолошку варијабилност, омогућавајући реалистичније предвиђање понашања лека.

Objašnjenje za studente – Zašto je važan model sa dva odeljka?

> *Klasičan primer je lidokain: odmah nakon IV davanja, koncentracija brzo pada (alfa faza) jer se lek raspoređuje u tkiva. Ako se u ovoj fazi ponovi doza, može doći do predoziranja! Klinički: ako pacijent ne reaguje na prvu dozu lidokaina za aritmiju, a vi ste je dali prebrzo, pričekajte da se završi alfa faza pre nego što zaključite da lek ne deluje.*

Populaciona farmakokinetika

Популациона фармакокинетика (PopPK) представља напредан приступ заснован на анализи фармакокинетичких података прикупљених од великог броја пацијената применом нелинеарних метода мешовитих ефеката (NONMEM). Ови модели укључују природну варијабилност (интер-индивидуалну и интра-индивидуалну) фармакокинетичких параметара и идентификују коваријате које их одређују (нпр. функција бубрега, старост, телесна маса, пол). Резултат су Бајесовске прогнозе индивидуалних параметара и оптималних режима дозирања за конкретног пацијента.

Klinička primena terapijskog monitoringa

Терапијски мониторинг је најзначајнији и обавезан код лекова са уском терапијском ширином – антиепилептика (фенитоин, карбамазепин, валпроат), антиаритмика (дигоксин, лидокаин), аминогликозида, ванкомицина, варфарина, такролимуса и циклоспорина. Основни циљ је индивидуализација дозе (drug dose individualization) – прилагођавање дозног режима на основу измерених фармакокинетичких параметара у равнотежном стању код конкретног пацијента.

У идеалном сценарију, терапијски мониторинг би требало применити на све лекове, с обзиром да не постоји апсолутно нетоксичан лек. Чак и бета-лактамски антибиотици могу имати користи од праћења концентрације у одређеним ситуацијама (нпр. критично болесни пацијенти).

Praktični aspekti uzimanja uzoraka

Концентрација лека никада се не мери непосредно након администрације дозе, јер таква вредност не одражава стабилно стање и није репрезентативна. Тачно дефинисање времена узимања узорка (нпр. када је најнижа концентрација непосредно пре следеће дозе, или у специфичним временским тачкама за AUC прорачун) је критично за интерпретацију резултата. При свакој промени дозе, неопходно је сачекати 4–5 дозних интервала пре поновног мерења.

Ključne reference

ASHP/IDSA/SIDP. Vancomycin AUC therapeutic drug monitoring guidelines. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(11):835–864.

Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population pharmacokinetics/pharmacodynamics. J Clin Pharmacol. 2012;52(1):6–24.

Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. 3rd ed. McGraw-Hill; 2014.

Roberts JA, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill. Lancet Infect Dis. 2014;14(6):498–509.

Winter MG. Basic Clinical Pharmacokinetics. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

ФАРМАКОЕКОНОМИЈА

Definicija i osnovni koncepti

Фармакоекономија представља научну дисциплину која се бави оптималном алокацијом ограничених друштвених ресурса у циљу постизања максималnog ефекта у лечењу болести на нивоу целе популације. С обзиром да се различите терапијске опције значајно разликују у погледу здравствених трошкова и постигнутих исхода, неопходно је да се планирање здравствене заштите заснива на економским принципима. Основни циљ је очување и унапређење здравља становништва уз минималне могуће трошкове, односно постизање оптималног односа између утрошених средстава и добијених здравствених исхода.

🎓 Objašnjenje za studente – Zašto je farmakoekonomija važna za lekara?

Zamislite da imate dva antibiotika za isti mikroorganizam: lek A košta 5 € i leči 90% pacijenata, a lek B košta 500 € i leči 91%. Farmakoekonomija vam pomaže da odlučite: da li je razlika od 1% vredna 495 € više? Odgovor nije uvek "NE" – ponekad skuplja terapija štedi novac na hospitalizacijama, komplikacijama i bolničkim danima. Baš zbog toga lekari moraju razumeti ove koncepte.

Merenje i kvantifikacija efekata: QALY

Да би се трошкови и ефекти могли систематски упоређивати и анализирати, неопходно је да буду изражени у стандардизованој јединици мере. У савременој фармакоекономији најчешће се користи концепт „квалитетом прилагођених година живота" (QALY – Quality Adjusted Life Years). Ова метрика комбинује два аспекта здравственог исхода: дужину живота и квалитет живота током тог периода.

За процену квалитета живота развијени су валидирани упитници (нпр. EQ-5D, SF-6D, HUI) који генеришу вредности у распону 0 (еквивалент смртног исхода) до 1 (потпуно здравље). На пример, стање са дијабетесом без компликација може имати вредност 0,80, а стање после можданог удара 0,50. Пацијент са дијабетесом без компликација, ако преживи 10 година, „производи" 10 × 0,80 = 8,0 QALY. Нова терапија која продужи живот за 2 године уз исти квалитет живота (0,80) доноси 1,6 додатних QALY.

🎓 Objašnjenje za studente – QALY u praksi

Primer: lek za karcinom produžava preživljavanje za 6 meseci (0,5 godina), ali pacijent provodi većinu tog vremena na hemioterapiji sa lošim kvalitetom života (0,4). Dobijeni QALY = 0,5 × 0,4 = 0,2 QALY. Lek košta 50.000 €. Cena po QALY = 50.000 / 0,2 = 250.000 €/QALY. Da li je to prihvatljivo? U većini evropskih zemalja, prag je 30.000–50.000 €/QALY, pa bi ovaj lek verovatno bio odbijen za finansiranje.

Cost-Utility analiza i prag isplativosti

Централни метод фармакоекономске евалуације је Cost-Utility анализа, која систематски испитује однос између трошкова терапије и добијене користи изражене у QALY јединицама. Инкрементални однос трошкова и ефеката (ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio) квантификује додатне трошкове по jednoj додатно добијеној QALY у поређењу са постојећом стандардном терапијом:

$$\mathbf{ICER = (C_novo - C_staro) / (E_novo - E_staro)}$$

Илустративан пример неповољног ICER представља случај интерферона бета у лечењу мултипле склерозе: постигнути клинички ефекат био је релативно скроман, а трошкови третмана изузетно високи, резултирајући неприхватљивим ICER преко 100.000 €/QALY.

Међународно прихваћени стандард, који препоручују СЗО и Светска банка, дефинише да се терапија сматра исплативом уколико ICER не превазилази вредност бруто националног дохотка (BND) по глави становника конкретне земље. У пракси, Уједињено Краљевство (NICE) користи праг од 20.000–30.000 £/QALY, а нека скандинавска министарства 30.000–50.000 €/QALY. Код ретких болести могу се прихватити и више ICER вредности.

Metodologije farmakoekonomske evaluacije

Direktne opservacione studije

Директне опсервационе студије спроводе се када је лек или терапијска интервенција већ доступна у клиничкој пракси. Ове студије заснивају се на реалним клиничким подацима (Real World Evidence – RWE) и пружају емпиријске доказе о трошковима и исходима. На пример, у анализи лечења болничке пнеумоније детаљно се прате трошкови антибиотске терапије, дужина хоспитализације, стопа излечења/морталитета, рецидиви и трошкови компликација. Сви ови параметри се систематски упоређују између различитих терапијских опција.

Farmakoekonomski modeli

Када лек још увек није уведен у рутинску клиничку праксу, или када је потребно предвидети дугорочне исходе, користе се математички модели. Најпознатији и најчешће коришћени модели су:

- Марковљев модел – за хронична обољења са дефинисаним здравственим стањима и транзиционим вероватноћама (нпр. дијабетес, ХОБП, срчана инсуфицијенција).
- Дрво одлуке (Decision tree) – за акутна обољења са јасним путањама исхода (нпр. антибиотска терапија пнеумоније).
- Модел раздвојеног преживљавања (Partitioned survival model) – за малигне болести, анализира удео пацијената у стањима „без прогресије", „са прогресијом" и „умрли".
- Модел симулације дискретних догађаја (DES) – за ретке болести са сложеним током и компликацијама после дужег периода.

У свим моделима резултати се добијају на основу Монте Карло симулације, којом се узима у обзир примарна несигурност (тј. чињеница да сваки пацијент има своју, посебну вероватноћу исхода, која се разликује од просечне вредности за целу популацију). Такође се спроводи процена утицаја на буџет (Budget Impact Analysis – BIA), која процењује укупни финансијски утицај увођења нове терапије на здравствени буџет током 3–5 година.

□ Objašnjenje za studente – Markovljev model u praksi

> *Zamislite pacijenta sa dijabetesom: može biti u stanju "bez komplikacija" (Q=0,85), "sa nefropatijom" (Q=0,65), "na dijalizi" (Q=0,50), ili "umro". Svake godine postoji određena verovatnoća prelaska iz jednog stanja u drugo. Novi lek smanjuje verovatnoću napredovanja ka nefropatiji. Markovljev model izračunava da li je ta korist vredna povećanih troškova – integrisanjem svih mogućih puteva tokom, recimo, 20 godina.*

Istorijski razvoj

Фармакоекономија као формална научна дисциплина релативно је млада. Прва документована фармакоекономска студија спроведена је у Енглеској 1986–1987. године (Drummond et al.). Данас фармакоекономска евалуација представља обавезан елемент у процесу одобравања јавног финансирања нових лекова у Великој Британији (NICE), Канади (CADTH), Аустралији (PBAC), Холандији (ZIN) и многим другим развијеним здравственим системима.

Ključne reference

Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4th ed. Oxford University Press; 2015.

WHO. Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. Geneva: WHO; 2003.

Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, et al. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. 2nd ed. Oxford University Press; 2016.

NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. London: NICE; 2013.

Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Med Decis Making. 2012;32(5):722–732.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Individualne genetske varijacije i metabolizam lekova

Фармакогенетика представља област која проучава како индивидуалне генетске разлике (претежно полиморфизми појединачних нуклеотида – SNP) утичу на метаболизам, транспорт,

циљне молекуле и фармаколошки одговор на лекове. Ове генетске варијације доводе до тога да функционални протеини (ензими, транспортери, рецептори) показују различит степен активности – могу бити потпуно неактивни, смањено активни, нормално активни или надактивни у односу на референтну активност.

Клинички приступ овом проблему подразумева или избегавање лекова подложних значајним фармакогенетским варијацијама, или прецизно прилагођавање дозе на основу познатог генотипа. Иако је укупан број могућих генетских мутација изузетно велик, само релативно мали број ових варијација има клинички значај који оправдава рутинско тестирање.

Objašnjenje za studente – Zašto svaki terapijski neuspeh ne znači da je lek loš?

> *Kod klasičnih antidepresiva, oko 7–10% belaca (Evropljana) su "spori metabolizatori" CYP2D6 enzima. Oni nagomilavaju lek, pa dobijaju toksične efekte na standardnoj dozi. Nasuprot tome, oko 1–2% su "ultrabrzi metabolizatori" – enzim je toliko aktivan da se lek brzo razgrađuje pre nego što deluje, pa standardna doza nema efekta. Isti lek, iste doze, potpuno različiti ishodi – jedina razlika je gen!*

Hardi-Vajnbergova jednačina i populaciona genetika

Истраживање фармакогенетских варијација захтева систематски приступ. Узорак мора бити довољно велики да би се могла демонстрирати Харди-Вајнбергова равнотежа (HWE), која описује дистрибуцију генотипова у идеалној популацији (без мутација, генетског дрифта, природне селекције или миграције):

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1; \quad p + q = 1$$

где је p учесталост нормалног (wild-type) алела, q учесталост мутираног алела, p^2 пропорција хомозигота са оба нормална алела, 2pq пропорција хетерозигота, а q^2 пропорција хомозигота са оба мутирана алела. У пракси, у узорку од 300–400 испитаника одређују се генотипови и verifikuje HWE. Значајно одступање указује на недовољан или пристрасан узорак.

Objašnjenje za studente – Hardi-Vajnbergova jednačina

> *Primer: Mutacija CYP2C9*3 u populaciji ima učestalost alela q = 0,06 (6%). Tada: p = 0,94; homozigoti WT (p^2) = 88,4%; heterozigoti (2pq) = 11,3%; homozigoti mutanti (q^2) = 0,36%. Ovo znači da ~11% pacijenata ima smanjenu aktivnost CYP2C9 i može imati probleme sa lekovima poput varfarina ili fenitoina, dok je 0,36% u visokom riziku od ozbiljnih reakcija.*

Funkcionalne posledice genetskih varijacija

После утврђивања постојања генетске мутације, неопходно је испитати функционалне последице. Користе се фенотипски тестови (нпр. мерење активности ензима у еритроцитима за G6PD) и генотипски тестови (секвенцирање или qPCR за SNP). Резултати се систематски документују у специјализованим базама података.

PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base), развијена на Станфордском универзитету, садржи информације о клинички релевантним генетским варијацијама и препорукама за прилагођавање терапије. CPIC (Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium) публикује смернице за клиничку примену фармакогенетских тестова.

Ključni geni i proteini u farmakogenetici

Неки од најзначајнијих гена који се рутински анализирају укључују:

- CYP2D6 – Кодира ензим кључан за метаболизам великог броја лекова (кодеин, тамоксифен, метопролол, антидепресиви). Постоји > 100 функционалних алела. „Ултра-брзи метаболизатори" CYP2D6 конвертују кодеин у морфин брже и у већим количинама, са потенцијалном смртоносном токсичношћу нарочито код деце.
- CYP2C9 – Критичан за метаболизам варфарина, фенитоина и НСАИЛ. Варијанте *2 и *3 смањују активност, повећавајући ризик од крварења при стандардним дозама варфарина.
- CYP2C19 – Метаболизује клопидогрел (пролек → активни метаболит) и инхибиторе протонске пумпе. „Спори метаболизатори" не активирају клопидогрел адекватно.
- ABCB1 (P-гликопротеин, MDR1) – Кодира транспортне пумпе које активно избацују лекове из ћелија (ЦНС, бубрег, цревна мукоза, јетра). Варијације утичу на биорасположивост и ткивну дистрибуцију дигоксина, дарунавира, такролимуса и многих других лекова.
- DPYD – Кодира дихидропиримидин дехидрогеназу, кључну за метаболизам 5-флуороурацила. Дефицит ензима → тешка или фатална токсичност цитостатика.
- TPMT (тиопурин метилтрансфераза) и NUDT15 (Nudix hydrolase 15) – Метаболизам тиопурина (меркаптопурин, азатиоприн). Хомозиготни дефицит → животно угрожавајућа миелосупресија при стандардним дозама.

- VKORC1 и CYP4F2 – Утичу на потребну дозу варфарина; заједно са CYP2C9 омогућавају фармакогенетски вођено дозирање.
- G6PD дефицит – Особе са дефицитом G6PD подложне су хемолизи при примени оксидативних средстава (дапсон, примакин, нитрофурантоин, неки сулфонамиди).

Klinički primeri farmakogenetskih varijacija

Klopidogrel i CYP2C19

Клопидогрел је пролек који мора да буде метаболисан преко CYP2C19 у активни тиол-метаболит. Процењује се да чак 25–40% пацијената носи „loss-of-function" варијанте CYP2C19 (*2 или *3) које значајно смањују ефикасност. Ове мутације повећавају ризик од тромботичких догађаја (инфаркт миокарда, тромбоза стента). У нашој пракси рутинско генетско тестирање углавном није доступно, а алтернативе укључују прасугрел или тикагрелор (нису пролекови, не зависе од CYP2C19).

Hidralazin i N-acetiltransferaza

Хидралазин, антихипертензивни вазодилататор, историјски је значајан као прва демонстрација клинички релевантног фармакогенетског феномена. Варијације гена за N-ацетилтрансферазу 2 (NAT2) деле пацијенте на „споре ацетилаторе" (~50% Европљана) и „брзе ацетилаторе". Спори ацетилатори метаболишу хидралазин значајно спорије, па достижу вишеструко веће концентрације при истој дози. Код њих се јавља тешка хипотензија али постоји и повећан ризик за развој лупусу сличног синдрома индукованог хидралазином.

Citostatici i DPYD (дихидропиримидин дехидрогеназа)

5-Флуороурацил (5-FU) и капецитабин (prolek за 5-FU) широко се користе у лечењу карцинома дебелог црева, дојке и желуца. DPYD*2A хомозиготни дефицит (<1% популације) може довести до смртоносне токсичности. Европска агенција за лекове (EMA) препоручује скрининг DPD активности (фенотипски тест) или DPYD генотипизацију пре почетка терапије 5-FU / капецитабином.

Merkaptopurin i TPMT/NUDT15

Меркаптопурин и азатиоприн метаболишу се преко TPMT у неактивне метилтиопурине. Особе са хомозиготним TPMT дефицитом (~0,3% популације) акумулирају цитотоксичне тионуклеотиде и развијају животно угрожавајућу миелосупресију

при стандардним дозама. FDA и EMA налажу тестирање TPMT/NUDT15 пре примене ових лекова у педијатријској онкологији.

Varfarin i VKORC1/CYP2C9

Варфарин антикоагулантно делује инхибицијом VKORC1 (витамин K-епоксид редуктаза). Варијанта VKORC1-1639G>A значајно смањује потребну дозу варфарина. Комбиновано генотипизирање VKORC1 + CYP2C9 + CYP4F2 уграђено је у FDA-одобрени номограм за иницијалну дозу варфарина, омогућавајући брже достизање терапијског INR и мањи ризик од крварења.

Praktična primena u kliničkoj praksi

У савременој клиничкој пракси, информације о фармакогенетским варијацијама систематски се укључују у Сажетак карактеристика лека (SmPC). CPIC смернице (нпр. за CYP2C19/клопидогрел, TPMT/тиопурини, DPYD/флуоропиримидини) пружају конкретне препоруке за прилагођавање терапије на основу генотипа. Фармакогенетика представља темељ персонализоване медицине – индивидуализације терапије на основу генетског профила ради максималне ефикасности и минималне токсичности.

Ključne reference

CPIC. Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium. www.cpicpgx.org. Accessed 2025.

PharmGKB. Pharmacogenomics Knowledge Base. www.pharmgkb.org. Stanford University. Accessed 2025.

EMA. Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in pharmacovigilance. EMA/CHMP/ICH/E15; 2021.

Scott SA, et al. Clinical pharmacogenomics implementation: past, present, and future. Genet Med. 2023;25(5):100–800.

FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. www.fda.gov; updated 2025.

Hardy GH. Mendelian Proportions in a Mixed Population. Science. 1908;28(706):49–50.

РАЦИОНАЛНА ТЕРАПИЈА И ГРЕШКЕ У ПРИМЕНИ ЛЕКОВА

Рационална терапија подразумева употребу лекова на начин који обезбеђује највиши ниво излечења и максимални терапијски ефекат, уз минимизирање нежељених ефеката. Да би се постигао овај циљ, неопходно је испунити неколико кључних предуслова:

- Успостављање тачне дијагнозе.
- Адекватан избор лека – у складу са клиничким водичима и индивидуалним карактеристикама пацијента.
- Прецизна доза лека прилагођена индивидуалним карактеристикама пацијента и његовој екскреторној функцији (бубрежна и хепатичка функција).
- Избегавање интеракција са коморбидитетима или раније прописаним лековима.
- Спречавање и избегавање свих предвидљивих нежељених ефеката.

У клиничкој пракси, одступање од ових принципа дефинише се као потенцијално неодговарајуће прописивање (potentially inappropriate prescribing – PIP). Бројне студије истражују факторе који доприносе оваквим грешкама.

□ Objašnjenje za studente – Zašto je greška u propisivanju toliko česta?

> *Studije pokazuju da do 30–40% hospitalizovanih pacijenata prima barem jedan potencijalno neprikladni lek. Razlozi su: polipragmazija (previše lekova), nedovoljna pažnja prema komorbiditetima, žurba, oslanjanje na "rutinu" umesto na smernice. U starijih pacijenata problem je posebno izražen jer je metabolizam lekova smanjen, a rizik od interakcija veliki.*

Kriterijumi za procenu ispravnosti propisivanja lekova

1. Eksplicitni kriterijumi

Експлицитни критеријуми су јасне листе лекова чија се употреба код одређених категорија пацијената сматра грешком.

Биерсова листа (Beers Criteria): Најпознатији експлицитни критеријум. Креирао га је амерички геријатар Mark Beers 1991. године, а данас га редовно ажурира Америчко геријатријско друштво (AGS; последња ревизија 2023. године). Циљна група: пацијенти старији од 65 година. Лекови на листи не би требало да се прописују овој старосној групи, осим за виталне индикације. На пример, бензодиазепини код особа старијих од 65 година могу изазвати парадоксалну ексцитацију уместо седације, а повећавају ризик од падова и фрактура кука.

СТАРТ и СТОП критеријуми (Screening Tool of Older Persons Prescriptions / Screening Tool to Alert doctors to Right Treatments): Такође се примењују на популацију старију од 65 година. СТАРТ идентификује лекове који би требало да буду прописани, а нису (нпр. статини код доказане коронарне болести, антиагрегациони лекови код пацијената са ТИА). СТОП идентификује терапију коју треба прекинути јер је прописана, а не би требало да буде (нпр. НСАИЛ код пептичног улкуса без ИПП).

2. Implicitni kriterijumi

Имплицитни критеријуми захтевају индивидуалну процену сваког прописаног лека. Најважнији алат је Индекс прикладности лекова (Medication Appropriateness Index – MAI), у употреби од почетка 1990-их. Садржи 10 кључних питања:

1. Да ли постоји индикација за лек?
2. Да ли је лек ефикасан за ово стање?
3. Да ли је доза лека адекватна?
4. Да ли су упутства за пацијента јасна и разумљива?
5. Да ли су упутства практична за употребу?
6. Да ли постоје клинички значајне интеракције лека са другим лековима?
7. Да ли постоје значајне интеракције лека са обољењима (осим оног због кога је лек прописан)?
8. Да ли се терапија дуплира?
9. Да ли је трајање терапије адекватно?
10. Да ли постоји јефтинија, клинички подједнако ефикасна алтернатива?

Свако питање носи 0–3 поена, а укупни скор процењује независна особа.

□ Objašnjenje za studente – MAI u svakodnevnoj praksi

> *Probajte primeniti MAI na jednostavnom primeru: pacijent 75 godina prima pantoprazol 40 mg, furosemid 40 mg, i enalapril 5 mg. Pitanje 7 (interakcija lek-bolest): pacijent ima hiponatremiju – kombinacija furosemida i ACE inhibitora može je pogoršati. Pitanje 10: da li postoji jeftiinija alternativa? Pantoprazol može biti zamenjen generičkim omeprazolom.*

Revizija i kontrola racionalne upotrebe lekova (Audit)

Контролу спроводи Комисија за рационалну употребу лекова кроз процес аудита.

Чланови комисије: клинички фармаколог, специјалиста за инфективне болести, микробиолог и помоћник директора. Комисију именује руководство установе.

Методологија аудита:

- Планирање: Комисија одлучује шта ће се контролисати (нпр. прописивање антибиотика широког спектра).
- Избор одељења: Бирају се одељења са највећом употребом циљане терапије.
- Најава: Шеф одељења обавештава се о датуму ради обезбеђивања присуства кључних особа.
- Узорковање: Случајни узорак од 5 медицинских историја тренутно хоспитализованих пацијената.
- Анализа: Проучавање медицинских историја и верификација усклађености са критеријумима.
- Извештавање: Записник са уоченим неправилностима се доставља стручном колегијуму одељења на коме је контрола спроведена
- Поновно разматрање: У року од две недеље састају се контролори са стручним колегијумом контролисаног одељења, разматра се записник и усвајају закључци.
- Корективне мере: Коначни извештај директору установе са предлогом мера.

Чест налаз на хируршким одељењима је прекомерно продужена антибиотска профилакса (5–6 дана уместо препоручене јединствене преоперативне дозе), što захтева корекцију.

> **Klinički biser: Prema ASHP i ESCMID smernicama, hirurška profilaksa treba da se da 30–60 minuta pre incizije i prekida unutar 24 sata (izuzetno 48 sati za određene procedure).**

Ključne reference

American Geriatrics Society. 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023;71(7):2052–2081.

O'Mahony D, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people. Age Ageing. 2015;44(2):213–218.

Hanlon JT, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol. 1992;45(10):1045–1051.

Vesković M, et al. Propisivanje lekova i racionalna farmakoterapija. Srp Arh Celok Lek. 2021;149(5–6):323–329.

ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКОВА

Интеракција лекова је феномен у коме један лек, одређена врста хране или присутна болест утичу на фармакокинетику или фармакодинамику другог лека. Овај ефекат мења очекивани терапијски одговор и може довести до испољавања нежељених ефеката или губитка ефикасности. Интеракције се деле на:

- Позитивне (намерне) – коришћење синергизма за постизање бољег ефекта (нпр. ритонавир као фармакокинетички „бустер" за друге антиретровирусне лекове, тј. инхибитор CYP3A4/P-gp).
- Штетне – доводе до губитка дејства лека или токсичности, захтевају посебан опрез.

У распознавању штетних интеракција незамењиве су базе података и онлајн алати: Medscape Interaction Checker, Drugs.com, Liverpool Drug Interactions Checker (посебно за антиретровирусне и антинеопластичне лекове) и Lexicomp.

Objašnjenje za studente – Kako klasifikovati interakcije?

Postoje dve glavne kategorije interakcija: (1) Farmakokinetičke – jedan lek utiče na ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija) drugog. Najvažniji mehanizam je inhibicija ili indukcija citohroma P450. (2) Farmakodinamičke – dva leka deluju na isti receptor ili fiziološki sistem (npr. dva leka koja produžavaju QT interval). Klinički: farmakokinetičke se mogu predvideti iz karakteristika leka, a farmakodinamičke iz farmakologije svakog leka posebno.

Klinički značajni primeri interakcija

Antibiotici i antiepileptici

Истовремена употреба карбапенемских антибиотика (меропенем, имипенем, ертапенем) и валпроата доводи до смањења концентрације валпроата у крви за чак 50–90% – интеракција је брза (почиње у року od 24 h) и не може се спречити повећавањем дозе валпроата. Механизам: карбапенеми убрзавају коњугацију валпроата са глукуронском киселином и инхибирају деглукуронидацију у цревима. Последица: ризик од епилептичких напада. Препорука: замена валпроата леветирацетамом (нема ову интеракцију).

Varfarin i antibiotici

Употреба антибиотика широког спектра уништава цревне бактерије (Bacteroides spp.) које синтетишу витамин K_2. Смањење ендогене продукције витамина К резултира синергизмом са варфарином и значајним порастом INR-а (повећан ризик од крварења). Поред тога, неки антибиотици директно инхибирају

CYP2C9 (нпр. флуконазол, ципрофлоксацин) или мењају апсорпцију витамина К. Препорука: чешће праћење INR-а при истовременој примени антибиотика и варфарина.

Psihotropni lekovi i srčani ritam: QT produženje

Одређени лекови продужавају QT интервал ометајући IKr струје (hERG канали) и предиспонирају пацијента ка малигним аритмијама (Torsades de Pointes, фибрилација комора). Критична граница је QT > 500 ms (или повећање QTc за > 60 ms). Лекови са ризиком укључују: антипсихотике (халоперидол, оланзапин, кветиапин), антиаритмике (амиодарон, соталол), антибиотике (азитромицин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин), антималаријска средства (хидроксихлорокин), и антигљивичне лекове (флуконазол). Ризик је посебно висок при комбинацији два или више QT-продужавајућих лекова.

> **Klinički biser: Koristite CredibleMeds.org (AZCERT bazu) za procenu QT rizika svakog leka i kombinacije. Uvek EKG pre i nakon uvođenja QT-produžavajućih lekova.**

Imunosupresori i citostratici

Циклоспорин у комбинацији са НСАИЛ значајно повећава нефротоксичност (синергизам). Метотрексат у комбинацији са НСАИЛ: НСАИЛ смањују ренални клиренс метотрексата (инхибиција тубуларне секреције), доводећи до акумулације и токсичности (мукозитис, миелосупресија). Препорука: избегавати НСАИЛ код пацијената на метотрексату или прекинути их 24–48 h пре и после примене метотрексата.

Nefrotoksičnost

Комбинована употреба нефротоксичних лекова: аминогликозиди + ванкомицин значајно повећавају ризик од акутног оштећења бубрега (OR > 2). Додатни ризик носе НСАИЛ (инхибиција синтезе простагландина → вазоконстрикција аферентне артериоле) и рентгенски контрасти (контрастна нефропатија). Стратегија превенције: надокнада волумена пре примене контраста, N-ацетилцистеин, минимизација конкурентне нефротоксичности.

Uticaj hrane i prirodnih elemenata na terapiju

Грејпфрут и грејпфрут сок садрже фуранокумарине (нпр. bergamottin) који иреверзибилно инхибирају CYP3A4 у цревном зиду. Ово може повећати биорасположивост лекова као што су статини (симвастатин, аторвастатин), блокатори калцијумских канала (фелодипин, нифедипин), циклоспорин и такролимус – у

неким случајевима и неколико пута. Кантарион (Hypericum perforatum) је снажан индуктор CYP3A4, CYP2C9 и P-гликопротеина: значајно смањује концентрацију варфарина, циклоспорина, антиретровирусних лекова и оралних контрацептива.

Линезолид и тирамин: линезолид је слаби инхибитор моноамин оксидазе (MAO-A). При истовременом уносу хране богате тирамином (зреле сиреви, вино, ферментисана храна), може доћи до хипертензивне кризе.

Interakcije lekova sa specifičnim patološkim stanjima

Бубрежна инсуфицијенција: Код пацијената са eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2, употреба цефепима без прилагођавања дозе може довести до неуротоксичности (миоклонус, конвулзије, енцефалопатија). Нефротоксичне лекове (аминогликозиди, НСАИЛ, контрасти) треба строго избегавати или применити само уз пажљив мониторинг и надокнаду течности.

Цироза јетре: Употреба нефротоксичних лекова код ових пацијената може брзо довести до хепатореналног синдрома. Такође, доза лекова са претежно хепатичким клиренсом треба да се смањи (нпр. морфин, бензодиазепини). Child-Pugh/MELD скор помаже у процени степена дисфункције.

Кардиоваскуларне болести: Срчана инсуфицијенција смањује хепатички проток крви и клиренс лекова (нпр. лидокаин, теофилин). Флуорохинолони (нарочито ципрофлоксацин) контраиндиковани су код пацијената који имају аортну анеуризму јер могу убрзати деградацију ванћелијског матрикса и повећати ризик од руптуре.

Ključne reference

Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions Analysis and Management. Wolters Kluwer; 2024.

Drugs.com / Medscape Drug Interaction Checker. Available at: www.drugs.com/drug_interactions.html. Accessed 2025.

CredibleMeds AZCERT. Combined Risk QTc Drug List. www.crediblemeds.org. Accessed 2025.

Hansten PD, et al. Grapefruit juice-drug interactions. Drug Saf. 1997;16(5):281–290.

Piscitelli SC, et al. Indinavir concentrations and St John's Wort. Lancet. 2000;355(9203):547–548.

ФАРМАКОЛОГИЈА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Ефикасност лекова који делују на централни нервни систем (ЦНС) зависи пре свега од њихове способности да продру кроз заштитне баријере мозга и достигну адекватне концентрације у нервном ткиву. Разумевање принципа пенетрације у ЦНС, специфичности метаболизма и фармакологије неуропсихофармаколошких лекова кључно је за рационалну терапију.

Principi penetracije u CNS

Пенетрација лека у ЦНС одређена је следећим факторима:

- Липосолубилност – Само слободна фракција лека је релевантна за транспорт из крви у мождано ткиво. Липосолубилни лекови лакше прелазе крвно-мождану баријеру (КМБ) пасивном дифузијом.
- Везивање за протеине плазме – Морфин је ~35% везан за протеине плазме и умерено брзо продире у ЦНС. Антидепресиви и антипсихотици се у великој мери везују за протеине (>90%), па споро улазе у ЦНС, али постижу адекватне терапијске концентрације у ткиву при вишим и понављаним дозама.
- Лекови растворљиви у води (хидрофилни) – Не продиру у ЦНС осим оних чији је транспорт омогућен специфичним носачима (нпр. амино-киселински транспортери).
- Молекулска маса – Лекови са MW > 500 Da имају отежан пролаз кроз КМБ без активног транспорта.

Krvno-moždana barijera (KMB)

Крвно-мождана баријера (КМБ) је специјализована структура коју чине тесне веза (tight junctions) између ендотелних ћелија можданих капилара, перицити и астроцитни наставци. За разлику од капилара у системској циркулацији, КМБ нема фенестрације, омогућавајући само пасивну дифузију липофилних молекула или активни транспорт.

Ареа пострема: На дну четврте коморе (уз nucleus tractus solitarius) постоји регија где је КМБ непотпуна. Ово омогућава функционисање центра за повраћање – циркулишући токсини и лекови директно стимулишу хеморецепторску тригер зону (CTZ), изазивајући мучнину и повраћање (нпр. опиоиди, цитостатици).

Транспортни системи: ABC transporteri (P-gp/ABCB1, BCRP/ABCG2, MRP/ABCC) активно избацују лекове из ендотелних ћелија КМВ назад у крв, ограничавајући пенетрацију многих лекова. Инхибиција ових транспортера (нпр. ритонавиром, верапамилом, инхибиторима протонске пумпе) може повећати концентрацију коинхибираних лекова у ЦНС-у.

Objašnjenje za studente – Zašto mnogi antibiotici ne leče meningitis?

> *Aminoglikozidi poput gentamicina su hidrofilni i ne prolaze KMB. Vankomicin ima ograničenu penetraciju (samo oko 10–15% serumske koncentracije) pa se pri meningitisu mora davati u visokim dozama IV, a ponekad direktno intratekalno. Beta-laktami (ampicilin, ceftriakson, meropenem) imaju bolju penetraciju, ali samo kada je moždana opna upaljena – zapaljenje povećava permeabilnost KMB.*

Penetracija specifičnih klasa lekova

Antibiotici i antifungalni lekovi

Лекови са ЛОШОМ пенетрацијом у ЦНС (не примењивати за ЦНС инфекције): макролиди, клиндамицин, тетрациклини, гликопептиди (теикопланин), колистин, аминогликозиди, каспофунгин и микафунгин.

Лекови са ДОБРОМ пенетрацијом у ЦНС: бета-лактами (пеницилини, цефалоспорини 3. и 4. генерације, карбапенеми), ванкомицин (при менингитису, у великим дозама), флуорохинолони – добра пенетрација, нарочито ципрофлоксацин и моксифлоксацин, али се избегавају због проконвулзивних ефеката. Хлорамфеникол постиже концентрацију у ЦНС-у готово идентичну оној у плазми (однос ликвор/плазма ≈ 0,9), али је употреба ограничена услед хематолошке токсичности. Флуконазол (у великим дозама) и амфотерицин Б (липозомска формулација) примарни су лекови за гљивичне инфекције ЦНС-а.

Dinamika cerebrospinalne tečnosti (CSF)

Продукција ликвора у хороидном плексусу износи приближно 0,35 mL/min, односно ≈ 500 mL/дан (целокупни волумен ликвора ≈ 150 mL, са циркулацијом ~3 пута дневно). Ликвор се ресорбује путем арахноидних ресица и лимфатичних путева. Лекови у ликвору брже се елиминишу него из нервног ткива, па је концентрација у ткиву обично виша него у ликвору.

Bezbednost i greške u neuropsihijatrijskoj praksi

Polipragmazija i kombinacije antidepresiva/antipsihotika

Истовремена употреба два антипсихотика или два антидепресива је неоправдана, осим у изузетним, јасно документованим ситуацијама. Уобичајена и потенцијално опасна комбинација је тразодон + SSRI: ризик од серотонергичког синдрома и продужења QT интервала.

Serotonergički sindrom

Серотонински синдром је потенцијално фатално стање узроковано вишком серотонергичке активности у ЦНС-у. Класична тријада: измењен ментални статус (агитација, конфузија), аутономна нестабилност (тахикардија, хипертензија, хипертермија, дијафореза) и неуромускуларне абнормалности (клонус, хиперрефлексија, тремор). Може настати при комбинацији: два SSRI, SSRI + трамадол, SSRI + линезолид, SSRI + триптани, или SSRI + МАО инхибитори. Лечење: ципрохептадин (антагониста 5-HT2A рецептора), симптоматска подршка.

> **Klinički biser: Linezolid je slab MAO inhibitor – kombinacija sa SSRI ili opioidima (fentanil, tramadol) može izazvati serotonergički sindrom! Pre uvođenja linezolida, prekidajte serotonergičke lekove sa dovoljnim vremenskim "wash-out" periodom.**

Ostale bezbednosne napomene

Ламотригин: Ако се одмах примени у пуној дози, постоји висок ризик од Стивенс-Џонсоновог синдрома (SJS) и токсичне епидермалне некролизе (TEN). Обавезна је постепена титрација (почетна доза 25 mg/дан са повећањем на 2 недеље).

Топирамат: Склоност ка стварању карбонатних бубрежних каменаца (инхибитор карбоанхидразе → алкализација урина + хиперкалциурија). Препорука: адекватан унос течности.

Хипонатремија (SIADH): Сви антидепресиви и антипсихотици могу изазвати синдром неадекватне секреције антидиуретског хормона (вазопресина), са налазом $Na^+ < 130$ mmol/L. Посебно је честа код старих пацијената, женског пола и при истовременом коришћењу диуретика.

Клозапин: Изазива тешку констипацију (ризик од паралитичког илеуса и смртности) и хиперсаливацију. Мора се постепено укидати (ризик од холинергичког „rebound“ феномена). Обавезна је редовна контрола броја леукоцита (ризик од агранулоцитозе).

Антимускарински ефекти типичних антипсихотика: сува уста, задржавање урина. Хиперпролактинемија (галактореја, аменореја,

гинекомастија, смањен либидо). Код хлорпромазина и тиоридазина – ризик од ретинопатије при дуготрајној примени.

Ekvivalentne doze i generička supstitucija

Питање еквивалентних доза (замена једног лека другим) прецизно је дефинисано само за опиоиде (нпр. 30 mg орално узетог морфина еквивалентно је оксикодону 20 mg или хидроморфону 6 mg). За антипсихотике и антидепресиве не постоје поуздане табеле еквиваленције, па се треба ослонити на препоручене дозе из сажетка карактеристика лека (SmPC).

За лекове са уским терапијским опсегом (антиепилептици, варфарин, дигоксин, тироксин), промена произвођача (прелазак са оригинала на генерик или обрнуто) се не препоручује у току лечења. Одступања у биорасположивости (у ЕУ допуштена ±20%) могу довести до губитка контроле болести. Оправдано је ипак почети терапију генеричким леком, јер ће ефекти бити исти као са оригиналом при конзистентном коришћењу.

Ključne reference

Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5th ed. Cambridge University Press; 2021.

Pardridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32(11):1959–1972.

Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352(11):1112–1120.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1; 2010.

Devane CL. Pharmacokinetics of newer antipsychotics. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 10:18–24.

ФАРМАКОТЕРАПИЈА РЕСПИРАТОРНОГ СИСТЕМА

Респираторни систем има двоструки значај у фармакологији: као примарни циљ лечења (астма, ХОБП, пнеумонија) и као значајан пут апликације лекова (инхалациони, интратрахеални). Разумевање физичких принципа инхалације, специфичности продора лекова у плућно ткиво и уређаја за доставу лека кључно је за постизање оптималног терапијског ефекта.

Putevi primene i fizički principi inhalacije

Код лечења респираторних обољења, лекови се могу применити локално (путем инхалације) или системски. Ефикасност инхалационих лекова директно зависи од величине честица:

- Честице < 1 µm – предубоко продиру до алвеола и излазе у издаху, не таложе се на бронхалној слузници.
- Честице 1–5 µm – идеалан опсег за достизање малих дисајних путева и алвеола. Циљ за лекове намењене алвеоларном простору (нпр. сурфактанти, антибиотици за алвеоларне инфекције).
- Честице 5–10 µm – таложе се у великим бронхима и трахеји; идеалне за бронходилататоре (β_2-агонисте, антихолинергике) и инхалационе кортикостероиде.
- Честице > 10 µm – таложе се у оро-фаринксу и гутају, чинећи основу системске апсорпције (нежељена компонента).

Objašnjenje za studente – Zašto veličina čestice toliko bitna?

Zamislite vazdušni tunel kroz koji su postavljene prepreke sve manje od usta do alveola. Krupne čestice se zaustave na prvoj prepreci (usta/grlo). Sitne čestice prolaze sve prepreke i završe u alveolama. Uređaj koji generiše homogene čestice prave veličine (1–5 µm za alveole, 5–10 µm za bronhe) je ključan. Zato nebulizator i pumpica sa odmerenom dozom (Metered Dose Inhaler – MDI) sa spejserom daju bolje rezultate nego MDI bez spejsera kod pacijenata koji ne mogu dobro da koordiniraju udah i pritisak.

Uređaji za inhalaciju i tehnika primene

Пумпице са одмереном дозом (Metered Dose Inhaler – MDI): Захтевају обученост и сарадњу пацијента. Пацијент мора да активира пумпицу при почетку спорог, дубоког удисаја и затим задржи дах 10 секунди пре издаха. Прва грешка: активирање пумпице пре или после почетка удисаја. Фиксне комбинације лекова које се користе помоћу MDI са β-agonистом и кортикостероидом (нпр. formoterol/budesonide) повећавају адхеренцу пацијената.

Небулизатори: Распршују лек у облику аеросола кроз маску или усник, не захтевају посебну технику примене и дисања. Погодни су за акутне ситуације (астматски напад, ХОБП егзацербација) код пацијената са слабом координацијом (деца, старији, критично болесни).

Спејсери (инхалационе коморе): Пластичне коморе са вентилним системом које успоравају честице, смањују удео таложен у устима

и грлу, те повећавају ефикасност MDI. Смањују и системску апсорпцију кортикостероида и ризик оралне кандидијазе.

Инхалатори сувог праха (DPI – Dry Powder Inhaler): Зависе од инспираторног протока пацијента (не могу се користити при тешкој опструкцији). Примери: Turbuhaler, Accuhaler/Diskus, Breezhaler.

Posebni terapijski pristupi i prodor lekova u pluća

Апсорпција лекова који доспеју до алвеола је готово еквивалентна интравенској примени по брзини и обиму (алвеоларна мембрана има огромну површину, ~70 m^2, и мали дифузиони пут). Ово се користи у ургентним ситуацијама:

- Мидазолам интраназалним спрејом (5–10 mg) за прекид епилептичких напада код деце – ефикасност еквивалентна интравенском диазепаму.
- Адреналин интраларингеално (кроз ендотрахеални тубус) код застоја срца, ако нема интравенског приступа.
- Колистин инхалаторно (colistimethate sodium) за профилаксу и смањenje бактеријске колонизације код цистичне фиброзе (Pseudomonas aeruginosa). За лечење пнеумоније неопходна је системска (парентерална) примена.
- Сурфактант интратрахеалном инстилацијом код превремено рођене деце (< 32 недеље гестације) за превенцију синдрома респираторног дистреса новорођенчета.

Prodor antibiotika u plućno tkivo (ALF penetracija)

У лечењу пнеумоније, кључно је колико лека из крви доспева у алвеоларну течност (ALF – alveolar lining fluid). Однос ALF/плазма концентрације:

- Флуорохинолони (моксифлоксацин, левофлоксацин): ALF/плазма ≈ 1,0–5,0 (одлична пенетрација)
- Цефепим: ALF/плазма ≈ 0,5–1,0
- Меропенем: ALF/плазма ≈ 0,4
- Ванкомицин: ALF/плазма ≈ 0,1–0,2 (слаба пенетрација – ограничена улога у лечењу пнеумоније)
- Аминогликозиди: ALF/плазма ≈ 0,4–0,6

Klinički biser: Upravo zbog loše penetracije vankomicina u ALF, vankomicin nije lek prvog izbora za pneumoniju uzrokovanu MRSA – preferira se linezolid koji postiže odlične koncentracije u ALF (odnos > 4,0).

Neželjeni efekti respiratorne terapije

Инхалаторни кортикостероиди (ИКС): Локална кандидијаза орофаринкса (смањена испирањем уста после сваке примене и коришћењем спејсера). Системске последице при хроничној примени великих доза: адренална супресија, катаракта, остеопороза (ризик је значајно мањи него при оралним кортикостероидима). Доказано је да ИКС не успоравају раст деце при стандардним дозама.

Муколитици (N-ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол): Разграђују дисулфидне мостове у гликопротеинима слузи. Главни системски ризик: гастроинтестинална крварења, јер разграђују и заштитну желудачну слуз (препоручује se избегавање при активном пептичном улкусу без ИПП).

Ključne reference

GINA (Global Initiative for Asthma). GINA Report 2024: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org.

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). GOLD 2024 Report. www.goldcopd.org.

Laube BL, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37(6):1308–1331.

Bhashyam AR, et al. Aerosol delivery devices for respiratory therapies. Clin Pharmacol Ther. 2010;88(1):72–74.

Dalhoff A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aerosolized antibacterial agents. Clin Pharmacokinet. 2014;53(12):1083–1106.

КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ И ЛЕКОВИ

Савремена фармакотерапија кардиоваскуларних обољења фокусира се на лечење поремећаја срчаног ритма, примену нових антикоагулантних лекова, метаболичке ефекте лекова и пенетрацију у миокард. Посебан изазов представљају клинички значајне интеракције које могу довести до озбиљних аритмија или других нежељених последица.

Savremeni pristupi u terapiji srčane insuficijencije i hipertenzije

Новија сазнања указују на позитиван ефекат одређених антидијабетичних лекова на срчану инсуфицијенцију:

SGLT2 инхибитори (дапаглифлозин, емпаглифлозин): Смањују морталитет, хоспитализације услед срчане инсуфицијенције и прогресију хроничне болести бубрега, независно од гликемијске

контроле. Механизми: диурезом (осмотска), смањењем претходног оптерећења срца, метаболичким ефектима на миокард. Честа нежељена дејства: генитоуринарне инфекције (свраб), еугликемична дијабетична кетоацидоза. Ови лекови су сада преporučeni у срчаној инсуфицијенцији са смањеном и очуваном ејекционом фракцијом.

Резистентна хипертензија (≥ 3 лека укључујући диуретик, без контроле): Уводе се антагонисти минералокортикоидних рецептора (еплеренон, финеренон). Финеренон (нестероидни MRA): бољи кардиоренални ефекти него код спиронолактона, мањи ризик хиперкалијемије. Езаксеренон: нови, веома селективни антагониста минералокортикоидних рецептора (MRA) у испитивању.

🎓 Objašnjenje za studente – Zašto su SGLT2 inhibitori revolucija u kardiologiji?

> *Pre svega, ovi lekovi su najpre korišćeni za lečenje dijabetesa, ali su zatim klinički ispitivanja otkrila nešto fascinantno: smanjuju hospitalizacije zbog srčane insuficijencije za ~26–31%, bez obzira na to da li pacijent ima dijabetes! Mehanizmi su višestruki: osmotska diureza (smanjuju preload), natriureza, smanjenje simpatičke aktivacije, ketonski metabolizam u srcu. Ovo je primer "serendipity" u farmakologiji – lek otkriven za jednu indikaciju pokazao se korisnim za sasvim drugu.*

Klinički značajne interakcije i mere opreza

Аспирин (ацетилсалицилна киселина – АСА): АСА у комбинацији са дилтиаземом повећава ризик од крварења (синергизам). АСА смањује ефикасност АСЕ инхибитора (нпр. каптоприла) и диуретика (нпр. фуросемида) путем инхибиције синтезе вазодилататорних простагландина. АСА са инсулином може индиректно доводити до хипогликемије (побољшава осетљивост на инсулин у великим дозама). Периоперативно: АСА се прекида 5–7 дана пре елективних операција, осим у случају недавно постављеног коронарног стента (ризик тромбозе стента надмашује ризик крварења).

Метформин: Захтева посебан режим – прекид 48 сати пре и 48 сати после операције или примене јодног контраста (ризик лактат ацидозе и акутног оштећења бубрега изазваног контрастом).

Novi oralni antikoagulansi (NOAK)

Ривароксабан (директни fXa инхибитор), апиксабан (директни fXa инхибитор), и дабигатран (директни fIIa инхибитор) све више замењују варфарин у невалвуларној атријалној фибрилацији,

леченју дубоке венске тромбозе и плучне емболије, као и у превенцији можданог удара. Предности: предвидљив фармакокинетски профил, нема потребе за рутинским INR мониторингом, мање интеракција са храном.

Безбедност и антидоти при предозирању: За дабигатран постоји специфичан антидот идаруцизумаб (Praxbind, 5 g IV), а за fXa инхибиторе андексанет алфа (Andexxa) или у хитном случају четворофакторски протромбински концентрат (PCC). Ризик великог крварења је ~2–3%/год. за НОАК, слично или ниже него за варфарин при INR у терапеутском опсегу.

Интеракције преко CYP3A4/P-gp: Ривароксабан и апиксабан су подложни интеракцијама са јаким инхибиторима CYP3A4/P-gp (итраконазол, ритонавир → повећање НОАК концентрације) и индукторима (рифампицин, карбамазепин → смањење НОАК концентрације). Апиксабан има нешто мањи интеракцијски потенцијал.

> **Klinički biser: NOAK su kontraindikovani pri GFR < 15 mL/min (rivaroksaban, apiksaban) ili GFR < 30 mL/min (dabigatran). Kod starih pacijenata obavezno proveriti GFR pre uvođenja i godišnje u toku terapije.**

Metabolički efekti i prodor lekova u miokard

Аспирин смањује слободне масне киселине у плазми инхибицијом липазе (посебно у великим дозама). Бета-блокатори, метформин и SGLT2 инхибитори побољшавају осетљивост на инсулин. Статини (инхибитори HMG-CoA редуктазе) смањују LDL холестерол и имају плејотропне ефекте (антиинфламаторне, антиоксидантне, стабилизују атеросклеротски плак). Дугорочна примена статина може благо смањити ниво тестостерона (инхибиција синтезе холестерола, прекурсора полних хормона) – клинички значај је ограничен.

Пенетрација у миокард и кардиотоксичност: Верапамил, лидокаин и дигоксин добро продиру у срчано ткиво. Доксорубицин и антрациклинска цитостатска средства акумулирају се у миокарду и делују кардиотоксично путем оксидативног стреса и митохондријалне дисфункције; укупна кумулативна доза доксорубицина ≤ 550 mg/m^2 ограничава ризик кардиомиопатије. Верапамил и амиодарон инхибирају P-gp и могу појачати акумулацију антрациклина у кардиомиоцитима.

Флуорохинолони: контраиндиковани код пацијената са аортном анеуризмом (ризик од руптуре), продужавају QT интервал (посебно моксифлоксацин > ципрофлоксацин). Комбинације ванкомицина са

колистином или НСАИЛ носе висок ризик од нефротоксичности (синергистичко оштећење тубула).

Ključne reference

McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.

Anker SD, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451–1461.

Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2021;42(5):373–498.

Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139–1151.

Mosca L, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women. J Am Coll Cardiol. 2011;57(12):1404–1423.

ХЕМАТОЛОШКИ ПОРЕМЕЋАЈИ ИЗАЗВАНИ ЛЕКОВИМА

Хематолошки поремећаји изазвани лековима представљају озбиљне нежељене ефекте који се најчешће манифестују као цитопенија – смањење броја једне или више лоза крвних ћелија. У клиничкој пракси ове лекове делимо на цитостатике (код којих је хематотоксичност очекивана и дозно-зависна) и неонколошке лекове (код којих се јавља као идиосинкратска или имунолошки посредована реакција).

Neutropenija i rizik od infekcija

Неутропенија (смањен број неутрофилних гранулоцита) класификује се према апсолутном броју неутрофила (ANC):

- Блага: ANC 1,0–1,5 × 10^9/L – обично не захтева посебне мере осим обуставе лека.
- Умерена: ANC 0,5–1,0 × 10^9/L – повећан ризик од инфекција, мониторинг.
- Тешка: ANC < 0,5 × 10^9/L (агранулоцитоза при ANC < 0,1 × 10^9/L) – висок ризик сепсе, захтева хитну антимикробну профилаксу и изолацију.

Код тешке неутропеније примењује се антибактеријска профилакса (флуорохинолони или амоксиклав), антигљивична профилакса (флуконазол или посаконазол зависно од ризика инвазивне аспергилозе) и антивирусна профилакса (ацикловир за HSV/VZV). Простор пацијента мора se дезинфиковати хлорним препаратима

(хипохлорит). Стимулатори гранулопоезе (G-CSF – филграстим, пегфилграстим) скраћују трајање неутропеније.

🔍 Objašnjenje za studente – Febrilna neutropenija kao urgentno stanje

> *Febrilna neutropenija (temperatura > 38,3°C + ANC < 0,5 × 10^9/L) je onkološka urgencija! Mortalitet bez lečenja može biti > 50%. Protokol: hemokultura x2 → odmah empirijska IV antibiotska terapija (cefepim, piperacilin-tazobaktam, ili karbapenem kod pacijenata visokog rizika). Ne čekajte rezultate kultura!*

Trombocitopenija izazvana lekovima

Смањен број тромбоцита (PLT < 150 × 10^9/L) изазвана лековима може настати различитим механизмима – директном токсичношћу коштане сржи, периферном деструкцијом (имунолошки) или комбиновано:

- Линезолид: Дозно-зависна тромбоцитопенија, типично почиње 10–14 дана примене, реверзибилна. Механизам: инхибиција митохондријалне синтезе протеина у мегакариоцитима.
- Хепарин (HIT – Heparin Induced Thrombocytopenia): Имунолошки посредована тромбоцитопенија типа 2 (HIT тип II): антитела против тромбоцитни фактор 4 (PF4)/хепарин комплекса активирају тромбоците → парадоксална тромбоза (уз тромбоцитопенију!). Захтева моменталну замену хепарина директним инхибитором тромбина (аргатробан), а ако га нема на располагању, бар прелазак на фондапаринукс.
- Хинин/хинидин: Чак и у малим дозама (тоник) може изазвати тешку имунолошки посредовану тромбоцитопенију (PLT < 10 × 10^9/L).
- Остали лекови: Карбамазепин, валпроат, диклофенак, ибупрофен, ванкомицин, нискомолеккуларни хепарини.

> **💡 Klinički biser: HIT dijagnoza: 4T score (Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, oTher cause). Score ≥ 6 = visoka verovatnoća HIT → odmah ukinuti heparin i uvesti direktan inhibitor trombina. Anti-PF4 ELISA potvrđuje dijagnozu.**

Anemije i genetska predispozicija

Лекови могу изазвати анемију различитим механизмима:

Апластична анемија: Настаје услед оштећења хематопоетских матичних ћелија. Морталитет без лечења до 70%. Најчешћи узрочници: хлорамфеникол (идиосинкратска, 1:20.000–1:40.000),

соли злата, пропилтиоурацил, бензен, НСАИЛ. Лечење: алогена трансплантација матичних ћелија (млађи пацијенти) или имуносупресивна терапија (антитимоцитни глобулин + циклоспорин).

Хемолитичка анемија: Имунолошки посредована (AIHA, тип II): антитела против еритроцита индукована лековима (метилдопа – IgG директни Кумбс-позитиван, цефалоспорини, пеницилин, флударабин). Неимунолошка (оксидативна хемолиза): код дефицита глукоза 6 фосфат дехидрогеназе (G6PD).

Дефицит G6PD: X-везан рецесиван наследни поремећај (> 400 милиона носилаца у свету, нарочито у маларијским регионима). G6PD је кључни ензим пентозофосфатног пута – производи NADPH за заштиту еритроцита од оксидативног стреса. При оксидативном стресу (инфекција, одређени лекови), долази до масивне хемолизе. Лекови/супстанце: дапсон, примакин, нитрофурантоин, неки сулфонамиди, налидиксинска киселина, метиленско плаво, борна киселина. Скрининг: G6PD активност у еритроцитима или генотипизација.

DRESS sindrom

DRESS синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) представља тешку, животно угрожавајућу системску алергијску реакцију (реакција преосетљивости типа IV) са морталитетом 5–10%.

Клиничка слика: Морбилиформна оспа (> 50% површине тела), висока телесна температура (38–40 °C), лимфаденопатија, едем лица (нарочито периорбитални), еозинофилија у крви (> 0,7 × 10^9/L) и захватање унутрашњих органа – јетра (хепатитис), бубрег (нефритис), плућа (интерстицијална болест), срце (миокардитис).

Кључно за препознавање: DRESS се јавља са закашњењем 2–8 недеља после почетка примене лека (за разлику од анафилаксе, која настаје одмах). Реакција може бити опасна и после обуставе лека.

Најчешћи изазивачи: антиепилептици (ламотригин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон), алопуринол, ванкомицин, сулфонамиди, пиперацилин-тазобактам, дапсон.

Лечење: Хитна обустава лека, системски кортикостероиди (преднизолон 1 mg/kg/дан са постепеним смањењем), понекад интравенски имуноглобулини. Дуготрајно праћење – код преживелих пацијената могу се развити аутоимуне болести

(Хашимото, тип 1 дијабетеса, системски лупус) месецима до годинама касније.

> **Klinički biser: HLA tipizacija može predvideti rizik DRESS: HLA-B*5801 povećava rizik od allopurinol-induced DRESS (posebno u Azijata), a HLA-B*1502 rizik od carbamazepine SJS/TEN u SJE azijskim populacijama. Skrining se preporučuje pre terapije.**

Ključne reference

Blumenthal KG, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1473–1482.

Arnold DM, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia. Platelet. 2010;21(4):229–232.

Young NS. Aplastic anemia. N Engl J Med. 2018;379(17):1643–1656.

Beutler E. G6PD deficiency. Blood. 1994;84(11):3613–3636.

Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(3):547–562.

Linezolid prescribing information. Pfizer Inc. 2023.

— Крај скрипте —

проф. др Слободан Јанковић | Клиничка фармакологија | Проширено издање 2026.